

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 10 月 3 日 (03.10.2002)

PCT

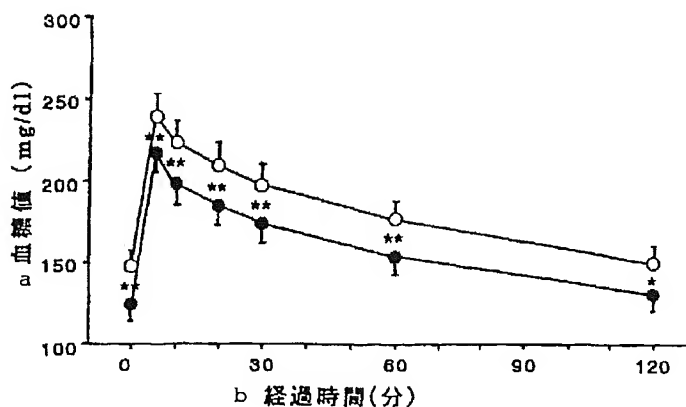
(10) 国際公開番号
WO 02/076462 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/5375, (72) 発明者; および
A61P 5/50, 3/10, C07D 265/30 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 乾 明夫
(INUI, Akio) [JP/JP]; 〒654-0153 兵庫県 神戸市 須
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02829 磨区南落合1丁目20番地4 Hyogo (JP). 上野 尚彦
(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 25 日 (25.03.2002) (UENO, Naohiko) [JP/JP]; 〒672-8064 兵庫県 姫路市
飾磨区細江673 Hyogo (JP).
(25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒
(26) 国際公開の言語: 日本語 540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見1丁目3番7号IMP
ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
(30) 優先権データ: 特願2001-86599 2001 年 3 月 26 日 (26.03.2001) JP (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日 DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8524 大阪府 大阪市 中央区 LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
道修町2丁目6番8号 Osaka (JP). PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

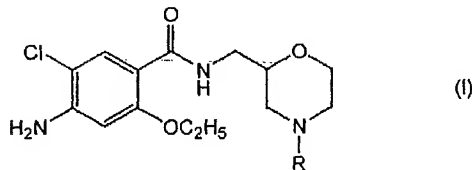
(54) Title: DRUGS FOR IMPROVING INSULIN RESISTANCE

(54) 発明の名称: インスリン抵抗性改善薬



a...BLOOD GLUCOSE LEVEL (mg/dl)

b...TIME (min)



(57) Abstract: Drugs useful in preventing and treating type 2 diabetes. Namely, drugs for improving insulin resistance which comprise as the active ingredient N-[(2-morpholinyl)methyl]benzamide derivatives represented by the following general formula (I), stereoisomers thereof or physiologically acceptable acid addition salts of the same: (I) wherein R represents hydrogen or 4-fluorobenzyl.

[続葉有]



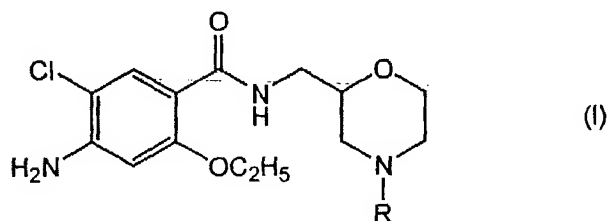
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、2型糖尿病の予防及び治療に有用な医薬を提供する。即ち、下記式(I)で表されるN-[(2-モルホリニル)メチル]ベンズアミド誘導体もしくはその立体異性体又はその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とするインスリン抵抗性改善薬を提供するものである。



(式中、Rは水素原子又は4-フルオロベンジル基を意味する)

明 細 書

インスリン抵抗性改善薬

5 技術分野

本発明は、N-[(2-モルホリニル)メチル]ベンズアミド誘導体を有効成分とするインスリン抵抗性改善薬(Insulin resistance improving agent)に関する。

背景技術

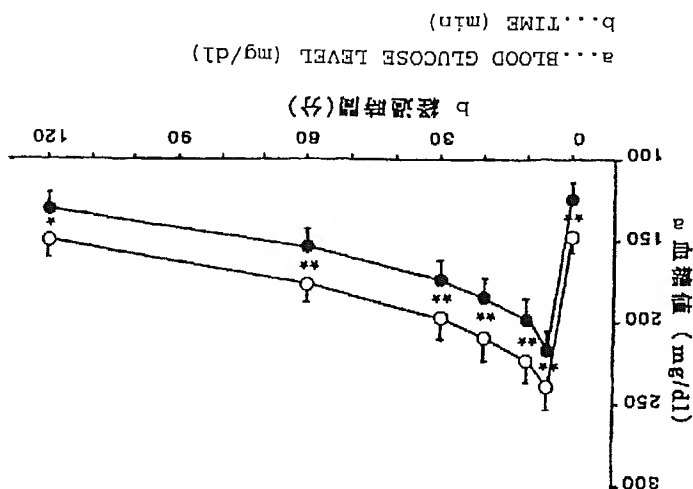
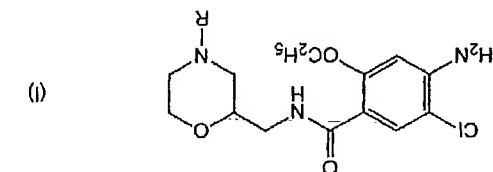
- 10 糖尿病性自律神経障害患者や糖尿病性胃症患者におけるモサプリド〔後記式(I)においてRが4-フルオロベンジル基である化合物〕の血糖コントロールに与える影響に関しては幾つか報告されている。J. Smooth Muscle Res., 28, 153-158 (1992)には、糖尿病性自律神経障害による糖尿病性胃排出遅延患者8名において、クエン酸モサプリド無水物として22.5mg/日の4週間連続投与
- 15 した場合の空腹時血糖値及び血糖コントロールの指標となるグリコヘモグロビンHbA_{1c}の変化が報告されている。具体的には、4週後に、空腹時血糖値は203±20(133~286)mg/dlから181±25(94~257)mg/dlへと低下し、改善傾向が認められ、さらに、HbA_{1c}は11.4±1.0(9.4~15.4)%から9.5±0.4(8.4~10.8)%に低下し、有意に改善し
- 20 た、と報告されている。著者らは、これらの血糖コントロールの改善は、糖尿病性胃排出遅延の改善に伴ってインスリン作用時間と血糖上昇の時期が同調することに起因すると推測している。同様の臨床試験成績がDiabetes Care, 23, 1198-1199, (2000)においても報告されている。

- 一方、第44回日本糖尿病学会年次学術集会 プログラム・抄録集 演題II-P11(糖尿病(Journal of the Japan Diabetes Society)、vol. 44, Supplement 1, 2001、S-143頁)及びそのポスターセッションにおいて、クエン酸モサプリドのインスリン分泌と血糖コントロールに対する効果が報告されている。具体的には10gの糖を投与する経静脈的糖負荷試験(IVGTT)において、健常人と2型糖尿病患者におけるクエン酸モサプリド内服による血糖改善効果、インスリン分泌
- 25



[続葉有]

(57) Abstract: Drugs useful in preventing and treating type 2 diabetes. Namely, drugs for improving insulin resistance which comprise as the active ingredient N-[(2-morpholino)ethyl]benzamide derivatives represented by the following general formula (I), stereoisomers thereof or physiologically acceptable acid addition salts of the same: (I) wherein R represents hydrogen or 4-fluorobenzyl.



(54) 発明の名称: インスリン抵抗性改善薬

(54) Title: DRUGS FOR IMPROVING INSULIN RESISTANCE

[続葉有]

- (51) 国際特許分類: A61P 5/50, 3/10, C07D 265/30
(43) 国際公開日: 2002年10月3日(03.10.2002)
(19) 世界的な所有権機関: 国際事務局
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/02829
(22) 国際出願日: 2002年3月25日(25.03.2002)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2001-86599 2001年3月26日(26.03.2001) JP
(71) 出願人(米国外): 大日本製薬株式会社 (DAIIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (74) 代理人: 青山 茂, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号IMP E.M. 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人(米国外): 乾 明夫 (KNU, Akio) [JP/JP]; 〒654-0153 兵庫県神戸市須磨区南落合1丁目20番地4 Hyogo (JP). 上野 尚彦 (UENO, Naohiko) [JP/JP]; 〒672-8064 兵庫県姫路市飾磨区細江673 Hyogo (JP).

WO 02/076462 A1

(10) 国際公開番号

PCT



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

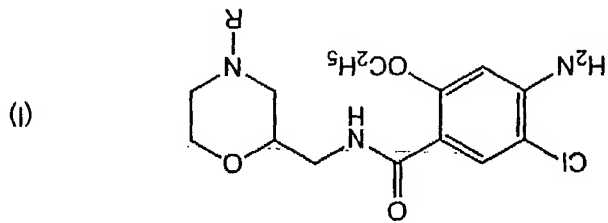


(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、2型糖尿病の予防及び治療に有用な医薬を提供する。即ち、下記式(1)で表されるN-[(2-モルホリニル)メチル]ベンズアミド誘導体もしくはその立体異性体又はその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とするインスリン抵抗性改善薬を提供するものである。



(式中、Rは水素原子又は4-フルオロベンジル基を意味する)

明 細 書

インスリン抵抗性改善薬

5 技術分野

本発明は、N-[(2-モルホリニル)メチル]ベンズアミド誘導体を有効成分とするインスリン抵抗性改善薬(Insulin resistance improving agent)に関する。

背景技術

10 糖尿病性自律神経障害患者や糖尿病性胃症患者におけるモサプリド〔後記式(1)においてRが4-フルオロベンジル基である化合物〕の血糖コントロールに与える影響に関しては幾つか報告されている。J. Smooth Muscle Res., 28, 153-158 (1992)には、糖尿病性自律神経障害による糖尿病性胃排出遅延患者8名において、クエン酸モサプリド無水物として22.5mg/日の4週間連続投与

15 した場合の空腹時血糖値及び血糖コントロールの指標となるグリコヘモグロビンHbA_{1c}の変化が報告されている。具体的には、4週後に、空腹時血糖値は20

3±20(133~286)mg/dlから181±25(94~257)mg/dlへと低下し、改善傾向が認められ、さらに、HbA_{1c}は11.4±1.0(9.4~15.4)%から9.5±0.4(8.4~10.8)%に低下し、有意に改善し

20 た、と報告されている。著者らは、これらの血糖コントロールの改善は、糖尿病性胃排出遅延の改善に伴ってインスリン作用時間と血糖上昇の時期が同調することと起因すると推測している。同様の臨床試験成績がDiabetes Care, 23, 1198-1199, (2000) においても報告されている。

一方、第44回日本糖尿病学会年次学術集会 プログラム・抄録集 演題II-

25 P11(糖尿病(Journal of the Japan Diabetes Society), vol. 44, Supplement 1, 2001, S-143頁)及びそのポスターセッションにおいて、クエン酸モサプリドのインスリン分泌と血糖コントロールに対する効果が報告されている。具体的には10gの糖を投与する経静脈的糖負荷試験(IVGTT)において、健常人と2型糖尿病患者におけるクエン酸モサプリド内服による血糖改善効果、インスリン分泌

促進の効果を調べた結果、その効果は見られなかった、と報告している。

モサゾリド [化学名：(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-

[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドは現在、

クエン酸塩2水和物の形で日本等において消化管運動促進薬として慢性胃炎に伴

う消化器症状の治療に使用されている。特公平3-54937号公報及び米国特

許第4,870,074号明細書は、モサゾリド及びその関連化合物の製造法及び

消化管運動促進薬としての有用性を開示している。

1999年のWHOの統計によれば、全世界の糖尿病患者数は1億200万

ないし1億3000万人であり、2025年までには倍増する、と予想されてい

る。糖尿病患者の約90～95%は、2型糖尿病に罹患しているといわれている

が、この2型糖尿病はインスリンの分泌不全すなわちβ細胞の機能低下とインス

リン抵抗性がさまじまに絡みあってインスリンの作用不足を生じ高血糖状態が現

れる疾患である。

したがって、インスリン抵抗性を改善する薬物は2型糖尿病における高血糖の

コントロールに有用であると考えられている。インスリン抵抗性改善薬としては、

トログリタゾン、ピオグリタゾンが開発されてきたが、安全性の面で必ずしも満

足できるものではない。

発明の開示

本発明者らは、上記背景技術を基にモサゾリドの薬理活性をさらに検討した結

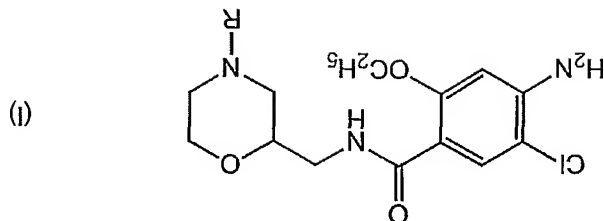
果、全く意外にもモサゾリドがインスリン抵抗性を改善することを見だし、本

発明を完成した。

即ち、本発明によれば、下記式(1)で表されるN-[(2-モルホリニル)メチ

ル]ベンズアミド誘導体もしくはその立体異性体又はその生理的に許容される酸

付加塩を有効成分とするインスリン抵抗性改善薬が提供される。



- (式中、Rは水素原子又は4-フルオロベンジル基を意味する)
 式(1)においてRが4-フルオロベンジル基である化合物がモサプリドであり、
 Rが水素原子である化合物がモサプリドの主代謝物である。
 なお、「インスリン抵抗性改善薬(Insulin resistance improving agents)」なる用語は「インスリン感受性増強薬(Insulin sensitivity enhancers)」なる用語と同義として認識されている。

図面の簡単な説明

- 図1～図4は、2型糖尿病入院患者にプラセボ又はクエン酸モサプリド2水和物の錠剤(クエン酸モサプリド無水物として15mg/日)を1週間連続投与後の静脈内グルコース負荷試験(0.2g/kg)の結果を示すグラフである。図1及び図2は経過時間に伴う血糖値の変化を示し、図1はプラセボ投与群(以下、単にプラセボ群という)、図2はクエン酸モサプリド投与群(以下、単にモサプリド群という)のデータを示す。図3及び図4は経過時間に伴うインスリン値の変化を示し、図3はプラセボ群、図4はモサプリド群のデータを示す。各図中の○は投与前の値を、●は投与後(最終投与日)の値を示し、垂線は標準誤差を表す。
- 図5、図6及び図7は、2型糖尿病入院患者にプラセボ又はクエン酸モサプリド2水和物の錠剤(クエン酸モサプリド無水物として15mg/日)を1週間連続投与後の赤血球のインスリン受容体の全量(図5)とチロシン自己リン酸化量(図6)の測定結果、及びグルコースクランプ法試験の結果(図7)を示すグラフである。図中の○はプラセボ群の値を、●はモサプリド群の値を示し、垂線は標準誤差を表す。

- 発明を実施するための最良の形態
- 本発明を以下により詳細に説明する。
- 式(1)の化合物の酸付加塩の具体例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシユウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(1)においてRが4-フルオロベンジ

ル基である化合物の酸付加塩としては、クエン酸塩が好ましく、その2水和物が特に好ましい。式(1)の化合物の立体配置に関しては、ラセミ体、R体又はS体のいずれでもよい。

式(1)の化合物又はその生理的に許容される酸付加塩類は、例えば特公平3-54937号公報又は米国特許第4,870,074号明細書に記載の方法に従って製造することができる。また、式(1)の化合物の立体異性体は、例えばChem. Pharm. Bull., 42, 877-882 (1994)に記載の方法に従って製造することができる。

以下に、試験例を挙げて本発明のインスリン抵抗性改善薬としての有用性を支持する効果について説明する。試験例1において実施したグルコースクランプ法は末梢組織のインスリン感受性を評価する方法の1つであり、現在のところ最も正確に感受性を評価できるとされている。本法では血中インスリン値を一定レベルに保つようにインスリンの持続的注入下に、血糖値をモニターしながらグルコース注入速度をグルコース代謝速度としてインスリン感受性の指標とする。

試験の結果は平均値±標準誤差で示した。有意差検定はt-検定で行い、p値が0.05より小さいときに有意であると判断した。

試験例1:

2型糖尿病患者34名を17名ずつ2群に無作為に割り付けた。モサゾリド群とプラセボ群との間には、年齢、性別、肥満指数、経口血糖降下剤の服用の有無、空腹時の血糖及びヘモグロビンA_{1c}のような背景因子には差が認められなかった。

また、全ての患者はインスリン投与を受けていなかった。服用された血糖降下剤としてはスルホニル尿素系製剤(グリベンクラミド錠及びグリクラジド錠)とボグリボース錠であり、これらの服用は試験期間中も引き続き行われた。いずれの患者もビッグuanid系製剤やチアゾリジン系製剤の投与を受けていなかった。これらの患者は、試験の少なくとも2週間前に入院し、1日当たり少なくとも200gの炭水化物を含む体重維持食を摂取した。

モサゾリド群の患者にはクエン酸モサゾリド無水物として5mgを含有するクエン酸モサゾリド2水和物の錠剤(ガスモチン錠5mg、大日本製薬(株)製品)1個ずつを1日3回1週間にわたり連日経口投与した。プラセボ群の患者にはプラ

- セオ錠1個ずつを1日3回1週間にわたり連日経口投与した。
- 投与前と最終投与日には、空腹時に患者の血管カテーターから血液をEDTA 1.2mgとアプロチニン(Trasylor、バイエル社製、ドイツ)400KIUを含む管に採取した。遠心分離により集めた血漿は分析するまで-40℃で保存した。
- 5 血中のグルコース、フルクトサミン及びヘモグロビンA_{1c}は、それぞれグルコースオキシダーゼ法、NB T (Nitro Blue Tetrazolium chloride)法及びHPLC (高速液体クロマトグラフィー)法により測定した。血漿中のインスリン量及び尿中のCペプチド量は、それぞれ市販のキットであるインスリン-III(ペーリンガー・マインハイム社製、ドイツ)及びCペプチドキット(第一化学、日本)を用いて測定した。なお、尿中のCペプチド量は、2日間の平均値として計算した。
- 10 モザプリド群及びプラセボ群ともに全17名の患者について、投与前と最終投与日に、体重1kg当たり0.2gのグルコースを静脈内投与し、経時的に血糖及びインスリン分泌を測定するグルコース負荷試験を実施した。
- また、両群ともに患者9名について、投与前と最終投与日に、高インスリン正常血糖状態固定法(hyperinsulinemic-normoglycemic-clamp; 以下「グルコースクランプ法」という)試験を実施するとともに、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)により赤血球300μl当たりのインスリン受容体の全量及びチロシン自己リン酸化量を測定し、インスリン感受性を評価した。ELISA Aによるインスリン受容体の測定は、Diabetes, 43, 274-280 (1994)に記載の方法に準じて行った。
- 20 グルコースクランプ法試験では、肝のグルコース産生を抑制するために、インスリンを0.8mU/kg/分の割合で4時間注入し、血漿中インスリン濃度は100μU/ml (600pmol/L)に維持した。血糖値は95mg/dl (5.32mmol/L)に保持するようにグルコース液を注入した。インスリン注入開始後2〜4時間のグルコース注入速度を測定し、グルコース代謝速度とした。
- 25 た。被験者の背景因子とともに結果を表1に示す。

表 1 2型糖尿病入院患者の背景因子並びに
血糖コントロールに対するモサグリド(ガスモチン15mg/日の1週間投与)及びアラセボの効果

年 齢(歳)	モサグリド群		アラセボ群	
	60±4		59±3	
男/女	7/10		8/9	
肥満指数 (Body Mass Index; kg/m ²)	26.4±1.1		25.8±1.0	
糖尿病罹病期間(年)	7.0±2.3		6.8±1.4	
経口血糖降下剤服用の有無(有/無)	16/1		16/1	
ヘモグロビンA _{1c} (%)	8.2±0.3		8.1±0.3	
	投与前	投与後	投与前	投与後
フルクトサミン(μmol/L)	337±11	317±13**	341±12	348±14
血糖値 (mg/dl)	141±9	124±8*	144±10	145±9
インスリン(μU/ml)	8.2±1.3	6.8±1.0*	7.8±1.1	8.0±1.2
コレステロール(mg/dl)	185±16	180±15	190±17	184±14
HDL-コレステロール(mg/dl)	42±2	43±5	42±3	40±2
トリグリセリド(mg/dl)	134±18	123±19	129±13	124±11
遊離脂肪酸(mEq/L)	0.68±0.13	0.59±0.15	0.72±0.10	0.70±0.11
尿中Cペプチド(μg/日)	86±15	52±15*	97±16	102±18
AUC (グルコース) (mg/dl・分)	25049.4±1455.9	19662.2±1366.6**	24513.3±1431.8	24879.1±1431.8
AUC (インスリン) (μU/ml・分)	1068.3±120.8	1002.1±130.3	1099.4±128.6	1070.3±124.2

* p < 0.05, ** p < 0.01 (投与前値との比較)

表1から明らかなように、モサゾリド群では1週後に空腹時の血糖値及びフルクトサミン値がともに投与前値に比べて有意に低下した($p < 0.01$)。また、血中インスリン値がモサゾリド群で有意に低下し、更に尿中Cペプチド濃度も有意に低下した(いずれも $p < 0.05$)。これらの結果はモサゾリド投与により、糖尿病患者の血糖が低下するとともに、インスリン分泌量が減少していることを示している。

図1～図4に、静脈内グルコース負荷試験の結果を示す。図1及び図2は血糖値の変化を、図3及び図4はインスリン値の変化を示し、図1及び図3がプラセボ群、図2及び図4がモサゾリド群のデータを示す。図中の○は投与前の値を、●は投与後の値を示し、垂線は標準誤差を表す。

図2から明らかなように、モサゾリド群では、静脈内グルコース負荷に対する血糖上昇反応は低下し、いずれの測定時点においても血糖値は投与前値に比べて有意に低下した($p < 0.05 \sim p < 0.01$)。これはモサゾリド投与により、糖尿病患者の耐糖能が改善されたことを示している。それに対し、プラセボ群(図1)では、血糖値は投与前と投与後で全く変化が認められなかった。

図5、図6及び図7に、赤血球 300μ l当たりのインスリン受容体の全量(図5)とチロシン自己リン酸化量(図6)の測定結果、及びグルコースラネ法試験の結果(図7)を示す。図中の○はプラセボ群の値を、●はモサゾリド群の値を示し、垂線は標準誤差を表す。

図5に示されるように、モサゾリド群のインスリン受容体(全量)は、投与前には 3323 ± 518 であったが、投与後には 4481 ± 786 と有意に増加($p < 0.05$)したのに対し、プラセボ群では投与前の 4227 ± 761 から投与後の 3275 ± 554 へと減少傾向を示した。

また図6に示されるように、モサゾリド群のインスリン受容体のチロシン自己リン酸化量は、投与前には 3178 ± 444 であったが、投与後には 4043 ± 651 と有意に増加($p < 0.05$)したのに対し、プラセボ群では投与前の 721 ± 729 から投与後の 3013 ± 511 へと減少傾向を示した。

図7に示すように、グルコースラネ法試験において、モサゾリド群のグルコース代謝速度は投与前には $4.92 \pm 0.53 \text{ mg/kg/分}$ であったが、投

与後には $5.88 \pm 0.72 \text{ mg/k g/分}$ と有意に増加($p < 0.05$)したのに
 対し、プラセボ群では投与前($4.74 \pm 0.65 \text{ mg/k g/分}$)と投与後(4.
 $70 \pm 0.31 \text{ mg/k g/分}$)において変化がなかった。
 これらの結果は、2型糖尿病患者においてモサグリド投与によりインスリンに
 対する感受性が増強されたことを示し、モサグリドがインシュリン抵抗性改善薬
 として有用であることが判明した。

試験例 2:

外来の2型糖尿病患者69名を34名(モサグリド群)と35名(プラセボ群)に
 無作為に割り付けた。全ての患者はインスリン投与を受けていなかった。服用さ
 れた血糖降下剤としてはスルホニル尿素系製剤(グリベンクラミド錠及びグリク
 ラジド錠)とボグリボース錠であり、これらの服用は試験期間中も引き続き行わ
 れた。いずれの患者もビッグアニド系製剤やチアゾリジン系製剤の投与を受
 けていなかった。モサグリド群とプラセボ群との間には、年齢、性別、肥満指数、
 経口血糖降下剤の服用の有無、空腹時の血糖及びヘモグロビンA_{1c}のような背
 景因子には差が認められなかった。

患者は、試験前の少なくとも2週間から試験期間中は体重維持食を摂取するよ
 う指示された。いずれの患者にも腎機能異常、自律神経障害又は増殖性網膜症は
 認められなかった。全患者にこの試験の趣旨が十分に説明され、彼らの同意が得
 られた。モサグリド群の患者にはクエン酸モサグリド無水物として5mgを含有
 するクエン酸モサグリド2水和物の錠剤(ガスモチン錠5mg)1個ずつを1日3
 回8〜24週間にわたり連日経口投与した。プラセボ群の患者にはプラセボ錠1
 個ずつを1日3回8〜24週間にわたり連日経口投与した。

投与前及び投与開始後経時的に、空腹時に患者の血管カテーターから血液をE
 DTA 1.2mgとアプロチニン400KIUを含む管に採取した。遠心分離に
 より集めた血漿は分析するまで -40°C で保存した。血中のグルコース及びヘモ
 グロビンA_{1c}は、それぞれグルコースオキシダーゼ法及びHPLC法により測
 定した。血漿中のインスリン量及び胰臓グルカゴニン量はそれぞれ市販のキットであ
 るインスリン-III及びChem., 27, 1690-1697 (1981)に記載の方法によ
 り測定した。被験者の背景因子とともに結果を表2に示す。

表 2 2 型糖尿病外来患者の背景因子並びに
血糖コントロールに対するモサグリド(ガスモチン 15 mg/日の8週間投与)及びプラセボの効果

年 齢(歳)	モ サ グ リ ド 群				プ ラ セ ボ 群			
	60±2		8 週後		58±3		8 週後	
男/女	14/20				15/20			
糖尿病罹病期間(年)	10±1				10±2			
経口血糖降下剤服用の有無(有/無)	30/4				32/3			
	投与前	4 週後	8 週後	投与前	4 週後	8 週後		
肥満指数(Body Mass Index; kg/m ²)	24.63±0.60	—	24.60±0.60	25.11±0.58	—	25.24±0.63		
ヘモグロビンA _{1c} (%)	8.61±0.20	7.81±0.23**	7.67±0.19**	8.41±0.21	8.56±0.20	8.52±0.24		
血糖値(mg/dl)	177±6	156±5*	152±6*	171±8	174±6	171±7		
インスリン(μU/ml)	8.86±0.77	6.99±0.58**	6.80±0.92**	8.98±0.69	9.01±0.86	9.12±0.77		
膵臓由来グルカゴン(pg/ml)	116±14	121±16	120±14	108±14	110±13	110±13		
コレステロール(mg/dl)	191±10	193±9	187±11	186±10	185±9	189±10		
HDL-コレステロール(mg/dl)	59±6	60±7	79±18	55±5	56±7	53±6		
トリグリセリド(mg/dl)	159±19	143±14	140±17	146±18	151±15	150±14		
遊離脂肪酸(mEq/L)	0.80±0.14	—	0.61±0.08*	0.77±0.10	—	0.76±0.09		

* p < 0.05, ** p < 0.01 (投与前値との比較)

表2から明らかなように、モサゾリド群では8週後に空腹時の血糖値及びヘモ

グロビンA₁値がともに投与前値に比べて有意に低下した(それぞれ $p < 0.0$

5、 $p < 0.01$)。また、血中インスリン値もモサゾリド群で有意に低下した

($p < 0.01$)。これらの効果が治療6カ月後においても維持されることが18

名の患者で確認された。

上記試験結果から明らかなように、式(1)の化合物又はその立体異性体及びそ

の生理的に許容される酸付加塩類は、優れたインスリン抵抗性改善作用を示し、

かつ毒性も弱いので、インスリン抵抗性改善薬として2型糖尿病の予防及び治療

に使用することができる。その投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは

は直腸内投与のいずれでもよい。式(1)の化合物もしくははその立体異性体又はそ

の生理的に許容される酸付加塩類の投与量は、投与経路、症状の程度、患者の年

齢等により異なるが、通常 $0.025 \sim 5 \text{ mg/kg/日}$ 、好ましくは $0.05 \sim$

1 mg/kg/日 であり、1回又は数回に分けて投与することができる。

式(1)の化合物又はその立体異性体及びその生理的に許容される酸付加塩類は、

通常、医薬用担体と混合して調製した医薬組成物の形でインスリン抵抗性改善薬

として適用される。医薬組成物の具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、

散剤、注射剤、坐剤等が挙げられる。これらの医薬組成物は常法に従って調製さ

れる。消化管運動促進薬として販売されている錠剤、散剤等をインスリン抵抗性

改善薬として適用することもできる。

医薬用担体としては、医薬分野において常用され、かつ式(1)の化合物もしく

はその立体異性体又はその生理的に許容される塩類と反応しない物質が用いられ

る。錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤製造に用いられる医薬用担体の具体例とし

ては、乳糖、トウモロコシデンプン、白糖、マンニトール、硫酸カルシウム、結

晶セルロースのような賦形剤、カルメロースナトリウム、変性デンプン、カルメ

ロースカルシウムのような崩壊剤、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、

エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンのよ

うな結合剤、軽質無水ケイ酸、ステアリク酸マグネシウム、タルク、硬化油のよ

うな滑沢剤が挙げられる。錠剤は、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチル

セルロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルタレート、セルロース

5

10

15

20

25

アセテートフタレート、白糖、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、リノ酸カルシウムのようなコーティング剤を用い、周知の方法でコーティングしてもよい。

5 坐剤の基剤の具体例としては、カカオ脂、飽和脂肪酸グリセリエステル、グリセロセラチン、マクロゴールが挙げられる。坐剤製造にあたっては、必要に応じて界面活性剤、保存剤等を添加することができる。

注射剤は、通常、式(1)の化合物の酸付加塩を注射用蒸留水に溶解して調製するが、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、pH調整剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤等を添加することができる。

10 これらの医薬組成物は、通常、活性成分として式(1)の化合物もしくはその立体異性体又はその生理的に許容される酸付加塩類を0.5%以上、好ましくは1~70%の割合で含有することができる。これらの医薬組成物はまた、以下に述べる治療上有効な他の物質を含有してもよい。

15 本発明のイヌリン抵抗性改善薬は、患者の症状等に応じて、2型糖尿病の治療又は予防に使用される各種の医薬とともに適用することもできる。医薬の具体例としては、スルホニル尿素薬(例、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド)、ビグリアニド薬(例、塩酸メトホルミド、塩酸ノホルミド)、αグルコシダーゼ阻害薬(例、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)、速効型イヌリン分泌促進薬(例、ナテグリド、レパグリニド、ミチグリニド)、アルドースリダクターゼ阻害薬(例、エパルレスタット)、イヌリン、イヌスリン類似体、抗肥満薬(例、塩酸シブトラミド)、リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット)を挙げることができる。

25 本発明のイヌリン抵抗性改善薬のための医薬組成物の製造具体例を以下に示す。

製造例1 錠剤の調製：

クエン酸モナリブ2水和物 10g
乳糖 32g
トウモロコシデンプン 71g

結晶セルロース	30 g
ヒドロキシプロピルセルロース	5 g
軽質無水ケイ酸	1 g
合計	150 g

常法に従って、上記各成分を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して、1錠150 mgの錠芯を調製する。次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク及び軽質無水ケイ酸を用い、常法に従って剤皮を施しフィルムコーティング錠とする。

製造例2 2%散剤の調製：

クエン酸モナブリン2水和物	20 g
D-マンニトール	935 g
ヒドロキシプロピルセルロース	30 g
ステアリン酸マグネシウム	10 g
軽質無水ケイ酸	5 g
合計	1000 g

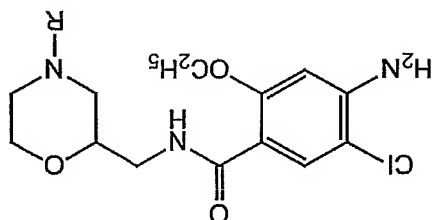
常法に従って、上記各成分を混和し、造粒して2%散剤を調製する。

産業上の利用可能性

式(1)の化合物もしくはその立体異性体又はその生理的に許容される酸付加塩は、インスリン抵抗性改善薬として2型糖尿病の予防並びに治療に有用である。

請求の範囲

1. 下記式(1)で表されるN-[(2-モルホリニル)メチル]ベンズアミド誘導体もしくははその立体異性体又はその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とするインスリン抵抗性改善薬。



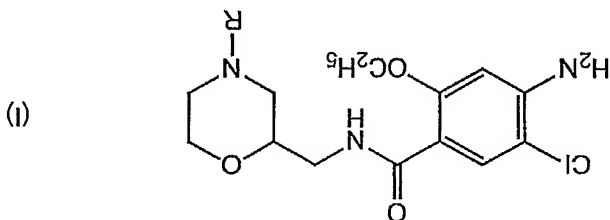
(式中、Rは水素原子又は4-フルオロベンジル基を意味する)

2. Rが4-フルオロベンジル基である式(1)の化合物を有効成分とする請求項1記載のインスリン抵抗性改善薬。

3. Rが4-フルオロベンジル基である式(1)の化合物の生理的に許容される酸付加塩を有効成分とする請求項1記載のインスリン抵抗性改善薬。

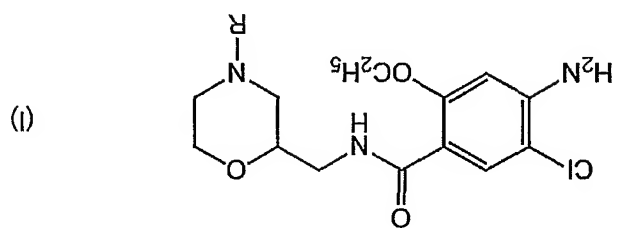
4. Rが4-フルオロベンジル基である式(1)の化合物のクエン酸塩2水和物を有効成分とする請求項3記載のインスリン抵抗性改善薬。

5. 下記式(1)で表される有効量のN-[(2-モルホリニル)メチル]ベンズアミド誘導体もしくははその立体異性体又はその生理的に許容される酸付加塩を患者に投与することを特徴とするインスリン抵抗性の改善方法。



(式中、Rは水素原子又は4-フルオロベンジル基を意味する)

6. インスリン抵抗性改善薬の製造のための下記式(1)で表されるN-[(2-モルホリニル)メチル]ベンズアミド誘導体もしくははその立体異性体又はその生理的に許容される酸付加塩の使用。



(式中、Rは水素原子又は4-フルオロベンジル基を意味する)

1/4

図 1

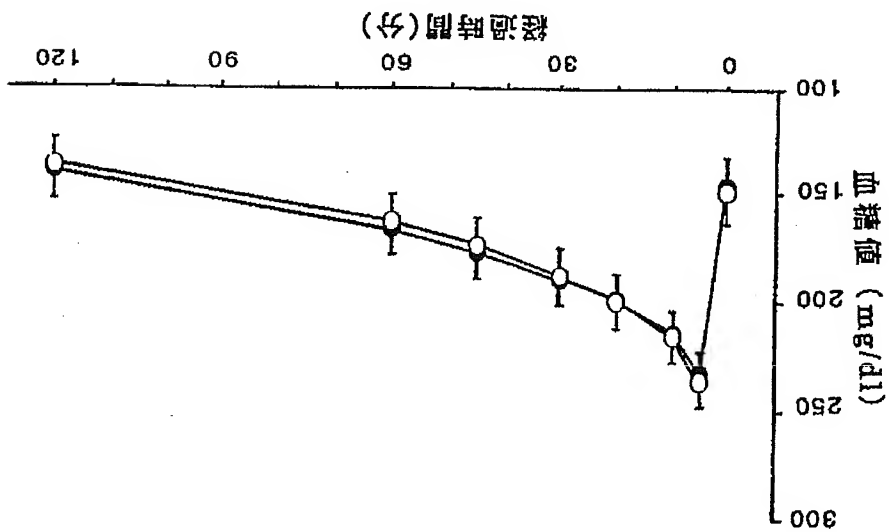
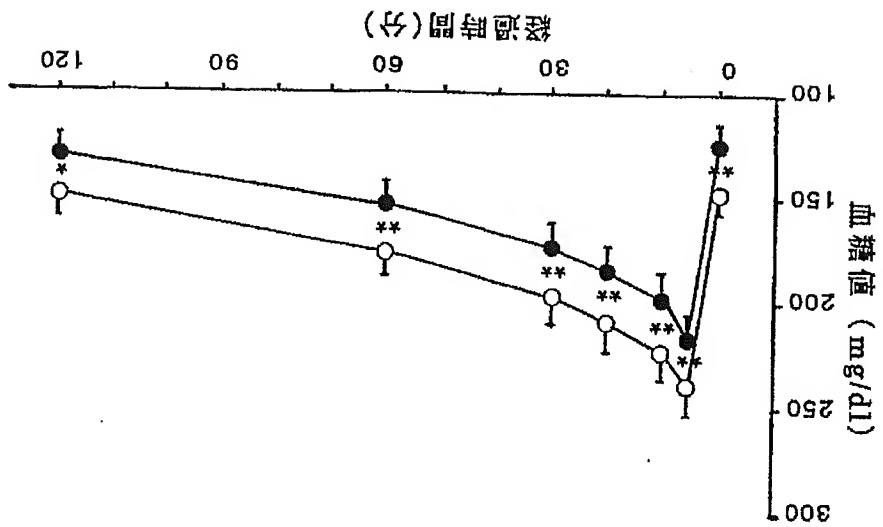


図 2



2/4

図 3

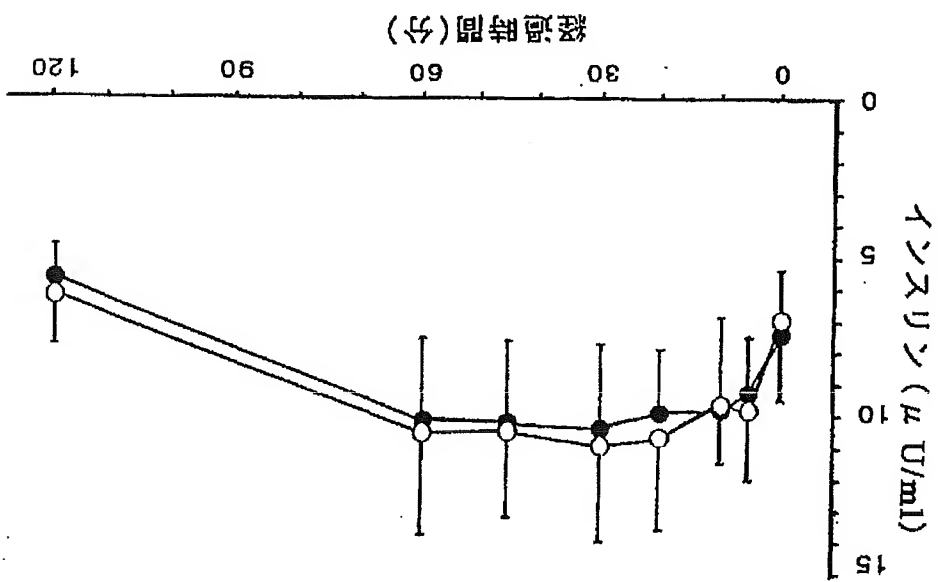


図 4

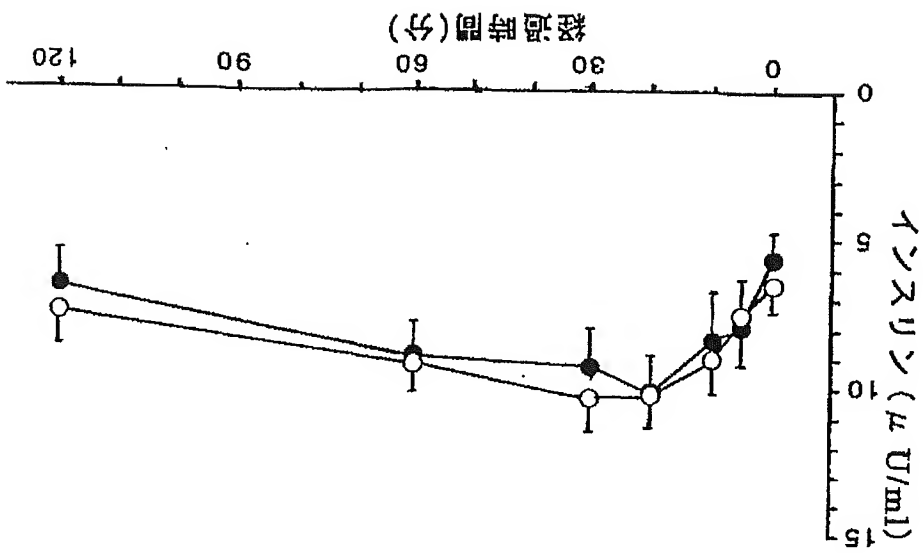


図 5

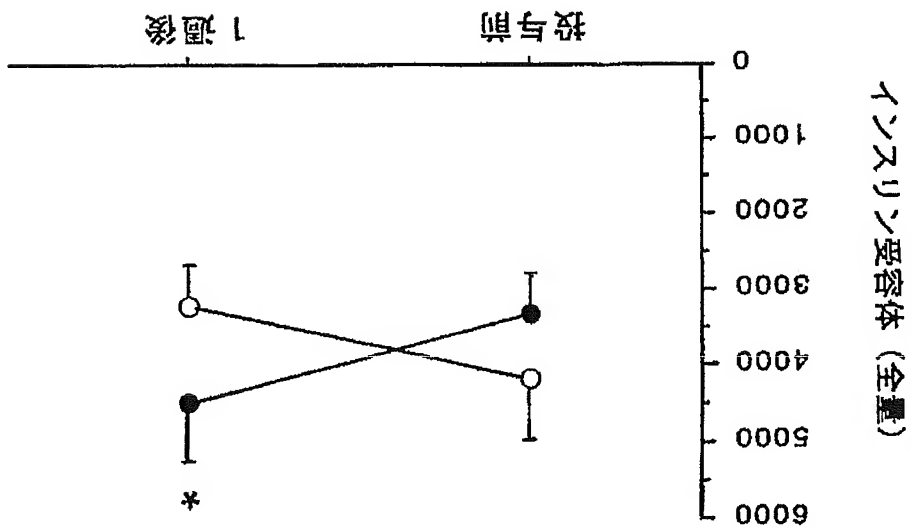
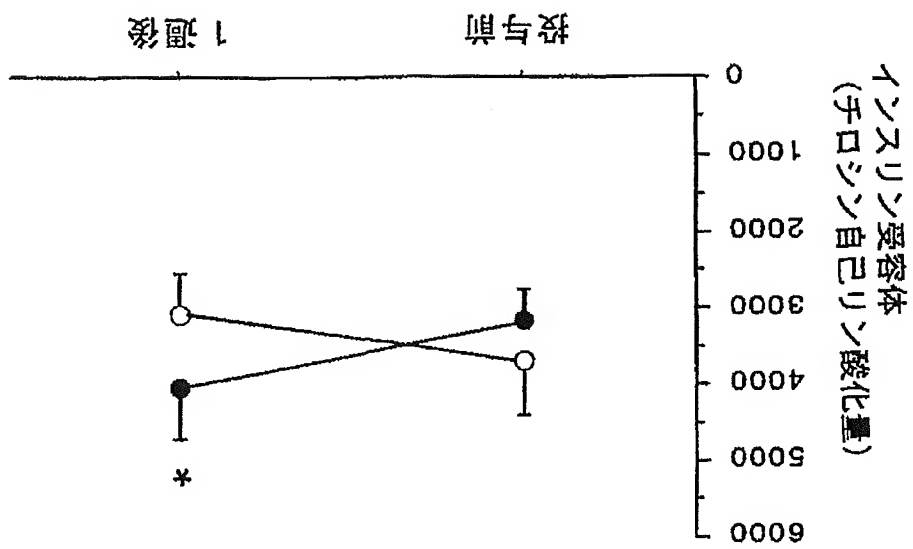
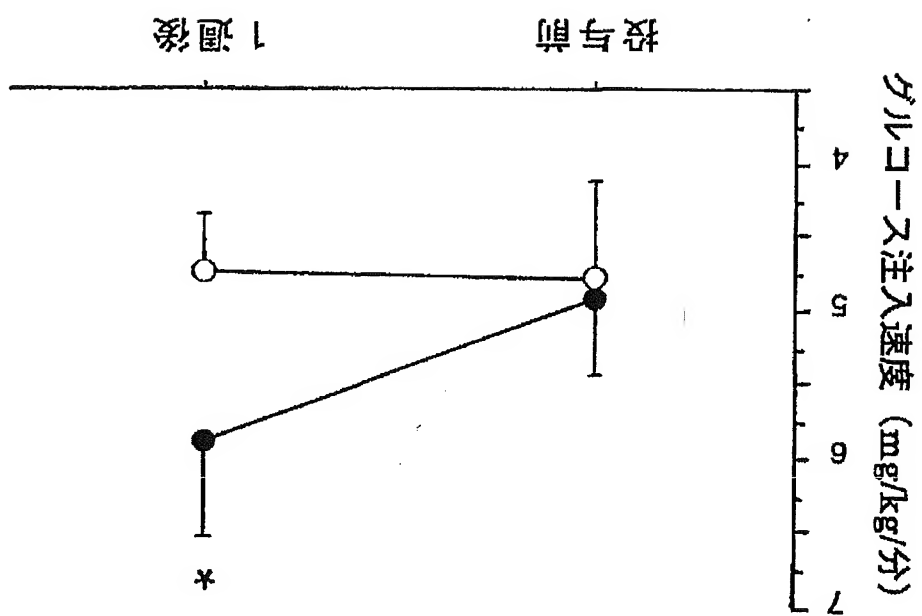


図 6



4/4

図 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/02829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		Int.Cl. ⁷ A61K31/5375, A61P5/50, 3/10, C07D265/30	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		B. FIELDS SEARCHED	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		Int.Cl. ⁷ A61K31/5375, A61P5/50, 3/10, C07D265/30	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Jitsuyo Shinan Koho 1992-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (ATN), CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	EP 243959 A (Dainippon Pharm Co., Ltd.), 04 November, 1987 (04.11.87), Full text & AU 8772275 A & BR 1100733 A3 & JP 63-264467 A	1-4, 6	
A	Rattigan, S. et al., Serotonin-mediated acute insulin resistance in the perfused rat hindlimb but not in incubated muscle: a role for the vascular system, Life Science, 1993, Vol.53, pages 1545 to 1555	1-4, 6	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "P" earlier document but published on or after the international filing date "T" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
15 May, 2002 (15.05.02)		04 June, 2002 (04.06.02)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer	
Facsimile No.		Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HARADA, H. et al., Development of potent serotonin-3(5-HT3) receptor antagonists. I. Structure-activity relationships of 2-alkoxy-4-amino-5-chlorobenzamide derivatives, Chem. Pharm. Bull., 1995, Vol.43, No.8, pages 1364 to 1378; table 9	1-4, 6
A	RUTH, M. et al., The effect of mosapiride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease, Aliment. Pharmacol. Ther., 1998, Vol.12, No.1, pages 35 to 40	1-4, 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02829

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 5 pertains methods for treatment of the human body by therapy (Article 17 (2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. A61K31/5375, A61P5/50, 3/10, C07D265/30

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. A61K31/5375, A61P5/50, 3/10, C07D265/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
日本国実用新案公報 1992-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2002年
日本国実用新案登録公報 1996-2002年
日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN)、CAPLUS (STN)、BIOSIS (STN)、
MEDLINE (STN)、EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の
* カラクリー
引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示
請求の範囲の番号

A
EP 243959 A (DAINIPPON PHARM CO 1-4, 6
LTD), 1987. 11. 04, 全文
& AU 8772275 A & US 4870074 A
& BR 1100733 A3
& KR 9508530 B1
& JP 63-264467 A

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。
☐ パラグラフミミリーに関する別紙を参照。

* 引文文献のカラクリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献と、当業者にとって自明である組合せによつて進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パラグラフミミリー文献

国際調査を完了した日 15. 05. 02
国際調査報告の発送日 04.06.02

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号
特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英則 (印)
4C 3127
電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
-----------------	-----------------------------------	------------------

A	Rattigan, S. et al, SEROTONIN-MEDIATED ACUTE INSULIN RESISTANCE IN THE PERFUSED RAT HINDLIMB BUT NOT IN INCUBATED MUSCLE: A ROLE FOR THE VASCULAR SYSTEM, Life Sciences, 1993, Vol. 53, p. 1545-1555	1-4, 6
A	HARADA, H. et al, Development of Potent Serotonin-3 (5-HT3) Receptor Antagonists. I. Structure-Activity Relationships of 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorobenzamide Derivatives, Chem. Pharm. Bull., 1995, Vol. 43, No. 8, p. 1364-1378, Table 9.	1-4, 6
A	RUTH, M. et al, The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease, Aliment. Pharmacol. Ther., 1998, Vol. 12, No. 1, p. 35-40	1-4, 6

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 5 に係る発明は治療による人体の処置方法に関するものである。
(PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv))

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみが期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。